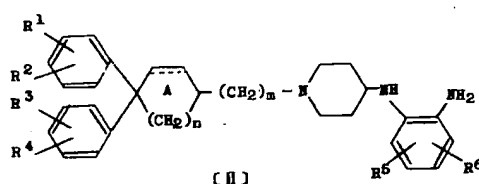


しくは、 n が1の場合、 m は0, 1であり、 n が2の場合、 m は0である。)]

で表わされる脂環式誘導体および医薬的に許容しうるそれらの塩の製造法に関するものであり、これら新規化合物は中枢神経抑制作用、鎮痛作用、鎮痙作用、冠血管拡張作用、降圧作用などを有し医薬として有用である。

前記一般式〔I〕で表わされる新規化合物は、

一般式〔II〕



〔式中の $R^1, R^2, R^3, R^4, R^5, R^6, n, m$, 環Aの点線は前記のものと同様である。〕

で表わされる化合物を閉環させることにより製造

シアン酸アルカリ金属を用いた場合、希釈剤として、水、希酸、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどの水溶性溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホルアミドなどの非プロトン性極性溶媒あるいはこれらの混合溶媒(たとえば水-メタノール)などが挙げられるが好適には水、エタノールなどの水溶性溶媒である。反応温度は80~150℃が適当である。

尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル、クロル炭酸アルキルを用いた場合、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶融反応の状態で行うことができる。好適には後者の方が望ましい。反応温度は100~250℃が適当である。

反応時間は、環化試剤により異なるが、一般に1~48時間が適当である。

することが出来る。

環化反応は、環化試剤として、ホスゲン、カルボニルジイミダゾール、シアノ酸アルカリ金属(シアノ酸カリウム、シアノ酸ナトリウムなど)、尿素、ウレタン、炭酸ジアルキル(炭酸ジエチル、炭酸ジメチルなど)、クロル炭酸アルキル(クロル炭酸エチルなど)などを用い、適当な希釈剤の存在下あるいは不存在下、溶融反応の状態で行うことが出来る。

ホスゲン、カルボニルジイミダゾールを用いた場合、希釈剤として、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン、エチレングリコールジメチルエーテルなどのエーテル系溶媒、クロロホルム、メチレンクロライドなどが使用され、0℃~100℃程度で充分反応は進行する。

本発明によれば、一般式〔I〕の化合物において環Aがシクロヘキセン環、シクロペンタン環、あるいはシクロペンタン環の場合に、不斉炭素が生じ、通常光学的に不活性なラセミ体が得られる。このラセミ体は通常よく知られた方法により、光学活性体に分割することが出来る。

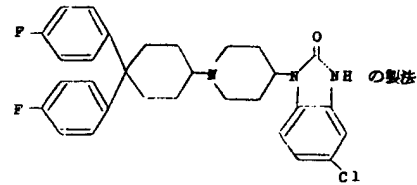
上記方法で、製造された一般式〔I〕の塩は、医薬的に許容されうる酸付加塩および四級塩にすることが出来る。塩を形成するための酸として、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸、硫酸、リン酸などの無機酸、および酢酸、プロピオン酸、シユウ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、安息酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、ペラトルエンスルホン酸の如き有機酸類から適宜選択することが出来る。四級塩化剤としては、ジメチル硫酸、ジエ

ナル硫酸、メトルマイオダイド、エチルブロマイドなどが挙げられる。

—以下余白—

以下実施例をあげて本発明の製造法をより具体的に説明する。

実施例 1



4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-
〔4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピベ
リジノ〕シクロヘキサンの6.7g、尿素6.4gの混
合物を180℃にて5時間加熱攪拌する。冷後、
水を加え、クロロホルムにて抽出し、水洗、芒硝
乾燥する。溶媒を留去し、得られたオイルを、展
開溶媒クロロホルム次いでクロロホルム：メタノ
ール=20：1にてシリカゲルカラムクロマトを
行くと、粗生成物を結晶で得る。これをクロロホ

ルム：メタノール=1：1の混合溶媒から再結晶
すれば、融点279～284℃の4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-〔4-(5-クロ
ロ-2-オキソベンゾイミダゾリン-1-イル)ピベリジノ〕シクロヘキサンの白色結晶として得
られる。これを常法により塩酸塩とし、含水メタ
ノールにて再結晶すれば、融点310℃以上(分
解)の塩酸塩を白色結晶として得る。

尚、原料として使用した4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-〔4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピベリジノ〕シクロヘキサンは新規化合物で以下のようにして調製する。

4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-
(4-アミノピベリジノ)シクロヘキサン(2塩
酸塩・1水和物の融点275～279℃)9g、
2,5-ジクロル-1-ニトロベンゼン4.7g、

炭酸カリウム3.3g、ヨウ化カリウム4g、シク
ロヘキサノール80mlの混合物を攪拌下24時間
還流する。冷後、これに水を多量加えしばらく攪
拌する。析出する赤褐色結晶を回収し、水洗する。
これをクロロホルムに溶解させ、水洗し、芒硝乾
燥する。溶媒を留去し、アセトンを加え、放散す
ると結晶析出する。これをエタノールより再結晶
すれば、融点210～211℃の4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-〔4-(2-ニ
トロ-4-クロロアニリノ)ピベリジノ〕シクロヘ
キサンの黄色結晶として得られる。常法により塩
酸塩とし、メタノール：エタノール=1：1の混
合溶媒から再結晶すれば、融点284℃のモノ塩
酸塩が黄色結晶として得られる。

次いで、4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-〔4-(2-ニトロ-4-クロロアニリノ)ピベリジノ〕シクロヘキサンを原料として、4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-〔4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピベリジノ〕シクロヘキサンを合成する。

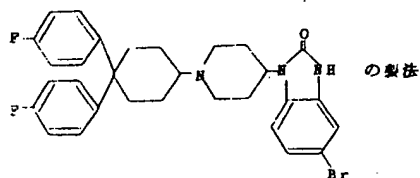
ノ)ピペリジノ]シクロヘキサン8.5g、鉄粉10g、水15ml、イソプロパノール15mlの混合物を水面上、攪拌還流下、濃塩酸8mlを徐々に滴加する。全量滴加後、3時間攪拌還流する。冷後、水を加え、水酸化ナトリウムにてアルカリ化する。クロロホルムを加え、しばらく攪拌し、不溶物はセライトにて除去する。クロロホルム層を分液し、水洗、芒硝乾燥し、溶媒留去する。残オイルにイソプロピルエーテルとエーテルの混合溶媒を加え、冷却し、へきをこすると、熔点132~133℃の4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-クロロアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンが赤褐色結晶として得られる。常法どおり、塩酸塩とし、含水エタノールから再結晶すれば、熔点278~281℃の2塩酸塩が薄橙色結晶として得られる。

301℃以上(分解)の4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-ブロモ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキサン塩酸塩が白色結晶として得られる。常法によりこれを塩基にもどし、エタノール:ノタノール=1:1から再結晶すれば、熔点277~283℃の塩基が得られる。

尚、原料として使用した4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンは新規化合物で以下のようにして調製する。

4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)シクロヘキサン(2塩酸塩・1水和物の熔点275~279℃)7.4g、2,5-ジブロモニトロベンゼン5.6g、炭酸カリウム2.8g、ヨウ化カリウム0.1g、シクロヘ

実施例2



4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサン6.1g、ウレタン10.6gの混合物を185℃にて5時間加熱攪拌する。冷後、水、クロロホルムを加えしばらく攪拌する。クロロホルム層を分取し、水洗、芒硝乾燥する。溶媒を留去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム:ノタノール=20:1にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を常法により塩酸塩とし、次いでこれを活性炭処理後、90%含水ノタノールから再結晶すれば、熔点

キサノール70mlの混合物を攪拌下、48時間還流する。冷後、これに水、クロロホルムを加え、しばらく攪拌させる。クロロホルム層を分液し、水洗、芒硝乾燥させる。溶媒留去し、得られたオイルを、展開溶媒クロロホルム:ノタノール=20:1にてシリカゲルカラムクロマトを行う。得られた粗生成物を、エーテルから結晶化させ、エタノールから再結晶すれば、熔点205~208℃の4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサンが橙黄色結晶として得られる。

次いで、4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-ニトロ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキサン4.6g、鉄粉6g、水8ml、イソプロパノール8mlの混合物を水

浴上、攪拌蒸流させ、これに濃硫酸7mlを徐々に添加する。全量添加後、2時間攪拌蒸流する。冷却後、水を加え炭酸カリウムにてアルカリ化する。クロホルムにて抽出し、不溶物はセライトにて除去する。クロホルム層を水洗、芒硝乾燥し、溶媒除去する。得られたオイルにアルコール塩酸を加え、溶媒除去する。エーテルとノタノールの混合溶媒から結晶化させ、同じ溶媒にて再結晶すれば、融点263℃の4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-アミノ-4-ブロモアニリノ)ピペリジノ]シクロヘキササン・2塩酸塩が淡黄色結晶として得られる。

実施例1、2と同様に、たとえ次の化合物を製造することができる。

(1) 4,4-ジフェニル-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]

の融点268~272℃

(6) 4,4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキササン、融点256~261℃

(7) 4,4-ビス(4-トリル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-シクロヘキセン、融点218~220℃

(8) 4,4-ビス(4-トリル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-シクロヘキセン、融点151~153℃

(9) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキサ

シクロヘキササン、融点289~293℃

(2) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキササン、融点235~237℃

(3) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-シクロヘキセン、塩酸塩の融点265~267℃

(4) 4,4-ビス(4-フルオロフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-シクロヘキセン、融点217~219℃

(5) 4,4-ビス(4-クロロフェニル)-1-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-シクロヘキセン、塩酸塩

の融点256~259℃

(10) 4,4-ビス(3,4-ジフルオロフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキササン、融点265~269℃

(11) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-シクロヘキセン、塩酸塩の融点222~226℃

(12) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキササン、融点254~257℃、塩酸塩の融点300℃以上(分解)

(13) 4,4-ビス(2,4-ジフルオロフェニル)-1-[4-(5-フルオロ-2-オキソベン

ズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロ

ヘキサシ、融点252~257℃

例 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5, 6-ジクロロ-2-オキソベンズ

イミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘ

キサシ、融点275~280℃、塩酸塩・1水和

物の融点315~319℃(分解)

例 4, 4-ビス(2, 4-ジフルオロフェニル

) -1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズ

イミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-シ

クロヘキサシ、融点124~126℃(粉末品)、

塩酸塩の融点251~253℃

例 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-フルオロ-2-オキソベンズイミ

ダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-2-シクロ

ヘキサシ、融点140~144℃、塩酸塩・1/2

2-シクロヘキサシ、

例 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シ

クロヘキサシ、

例 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-メチル-2-オキソベンズイミダ

ゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキサシ、

例 4, 4-ビス(4-ブロモフェニル)-1-

[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダゾ

リン-1-イル)ピペリジノ]シクロヘキサシ、

例 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5, 6-ジフルオロ-2-オキソベン

ズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロ

ヘキサシ、

例 4, 4-ビス(4-トリフルオロメチルフェ

ニル) -1-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダ

ゾリン-1-イル)ピペリジノ]シクロペンタン、

融点131~134℃

例 3, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(2-オキソベンズイミダゾリン-1-

イル)ピペリジノ]シクロペンタン、融点142

~145℃

例 3, 3-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-クロロ-2-オキソベンズイミダ

ゾリン-1-イル)ピペリジノメチル]シクロペ

ンタン、融点203~206℃

例 4, 4-ビス(4-フルオロフェニル)-1

-[4-(5-トリフルオロメチル-2-オキソ

ベンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]-

ニル)-1-[4-(5-クロロ-2-オキソベ

ンズイミダゾリン-1-イル)ピペリジノ]シク

ロヘキサシ、

代理人 弁理士 高宮 誠

手 続 補 正 書

昭和52年 1 月 21 日

特許庁 長 官 片 山 石 郎 殿

1. 事件の表示

昭和51年特許願第 64749 号

2. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地
名 称 吉富製薬株式会社
(672) 代表者 田坂元祐

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地
吉富製薬株式会社内
氏 名 弁理士 高宮城 勝
(6630)

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

明細書第21頁5行の「・・・ヘキサン、」

の次に「融点253～256℃、塩酸塩の融点

306～309℃(分解)」を挿入する。

以 上

手 続 補 正 書

昭和52年 3 月 18 日

特許庁 長 官 片 山 石 郎 殿

1. 事件の表示

昭和51年特許願第 64749 号

2. 発明の名称

脂環式誘導体の製造法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人
住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地
名 称 吉富製薬株式会社
(672) 代表者 田坂元祐

4. 代 理 人

住 所 大阪市東区平野町3丁目35番地
吉富製薬株式会社内
氏 名 弁理士 高宮城 勝
(6630)

5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6. 補正の内容

(1)明細書第21頁8行の「・・・ヘキサン、」

の次に「1水和物の融点267～269℃、塩酸塩の融点317℃以上(分解)」を挿入する。

(2)同書同頁15行の「ヘキサン、」の次に「3/2

水和物の融点255～257℃、塩酸塩の融点

312℃以上(分解)」を挿入する。

以 上